

REVISTA DE LA FACULTAD DE MEDICINA

VOLUMEN 29

ABRIL — JUNIO DE 1961

2

ELEVACION DE LA CONCENTRACION HEMATICA DE PENICILINA POR LA SULFAMETOXIPIRIDAZINA *

Departamento Científico,
Laboratorio Cup, S. A.

POR

JORGE SARMIENTO M.
(Universidad Javeriana)

GONZALO MONTES D.
(Universidad Nacional)

Estudios anteriores ^{1, 2}, han puesto de presente cierta influencia retardadora de la eliminación renal de la penicilina ejercida por los compuestos sulfamidados corrientes. Sin embargo, Bayne, Gylfe y Boger ³ concluyen que no hay efecto observable de las sulfonamidas triples en concentración plasmática, superior a la recomendada usualmente en terapéutica, sobre la excreción o distribución de la penicilina.

La asociación de la penicilina con los sulfamidados resulta tanto más deseable cuanto que hay una potenciación demostrada del efecto antibacteriano sobre algunos gérmenes. Sin em-

bargo, nada se sabía sobre el efecto que pudiera ejercer una sulfa de eliminación tan lenta como la sulfametoxipiridazina sobre la eliminación de la penicilina y podía, verosímilmente, presumirse que no se produjera tal retardo por no estar el mecanismo de transporte renal intensamente ocupado por la eliminación de la sulfa mencionada.

Para investigar este punto se proyectaron las experiencias que se describen en esta comunicación.

Treinta perros de ambos sexos, de peso entre 7 y 11 kilos fueron divididos en tres grupos. En todos se investigó la velocidad de desaparición de la penicilina de la sangre durante las tres horas siguientes a la administración endovenosa de 10.000 unidades por kilo de peso.

* Trabajo inscrito en el Primer Congreso Internacional de Farmacología, Estocolmo, agosto 21 a 26, 1961.

El primer grupo solamente recibió la penicilina y refleja la eliminación normal de esta droga. El segundo grupo recibió, además de la penicilina, 10 mg. de sulfametoxipiridazina por kg. de peso, por vía endovenosa, media hora antes de la administración de la penicilina. El tercer grupo fue nefrectomizado bilateralmente, inmediatamente antes de la administración de la penicilina.

La observación se refiere a la desaparición de la penicilina de la sangre durante el lapso comprendido entre los 60 y 180 minutos después de su aplicación, tomando la concentración de penicilina en el plasma a los 60 minutos como 100%. Esta manera de proceder obedece a la necesidad de dejar transcurrir un tiempo durante el cual, con seguridad, se verifiquen todos los procesos de difusión y distribución de la droga en el organismo.

Porcentaje de actividad penicilínica residual, al cabo de 3 horas de inyectar 10.000 U/Kgr. por vía intravenosa. Se tomó como 100% el valor al cabo de 60 minutos. Los porcentajes representan la cantidad de penicilina no eliminada desde los 60 minutos hasta los 180.

I.—PENICILINA

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
1	15.36	7.68	1.92	12,5%
2	15.36	15.36	1.92	12,5%
3	15.36	1.38	0.52	3,4
4	0.96	0.96	0.12	12,5
5	1.92	0.96	0.48	25,0
6	1.92	0.48	0.48	25,0
7	0.48	0.24	0.24	50,0
8	15.36	1.92	0.96	6,25
9	7.68	3.84	0.96	12,5
10	7.68	3.84	0.96	12,5
11	15.36	3.84	0.96	6,25
12	7.68	3.84	0.96	12,5
13	15.36	3.84	1.92	12,5

Resumen: media aritmética 15,63%
error standar 3,35

II.—PENICILINA Y SULFAMETOXIPIRIDAZINA

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
1	1,024	4.096	0,00	
2	4,096	2.048	1,024	25,0%
3	4,096	4.096	1,024	25,0
4	8,192	0,512	2,04	25,0
5	1,024	0,128	0,512	50,0
6	0,512	2.048	0,064	12,5
7	4,096	4.096	2,048	50,0

Nº	× 60	× 120	× 180	Porcentaje
8	8,192	3,84	1,024	12,5
9	3,84	30,72	1,92	50,0
10	30,72	7,68	15,36	50,0
11	3,84	7,68	1,92	50,0
12	7,68	1,92	3,84	50,0
13	3,84	3,84	0,48	12,5
14	7,68		0,96	12,5

Resumen: media aritmética 32,69%
error standar 4,81

III.—NEFRECTOMIA

Nº	× 60	× 180	Porcentaje
1	3,84	3,84	100,00%
2	3,84	3,84	50,00
3	7,68	7,68	100,00
4	15,36	15,36	100,00

Resumen: media aritmética 87,5%
error standar 12,5

IV.—PRUEBAS DE SIGNIFICACION DE LA DIFERENCIA ENTRE LOS VALORES MEDIOS

$$t = \frac{X - X_1}{\sqrt{\Sigma^2 + \Sigma_1^2}}$$

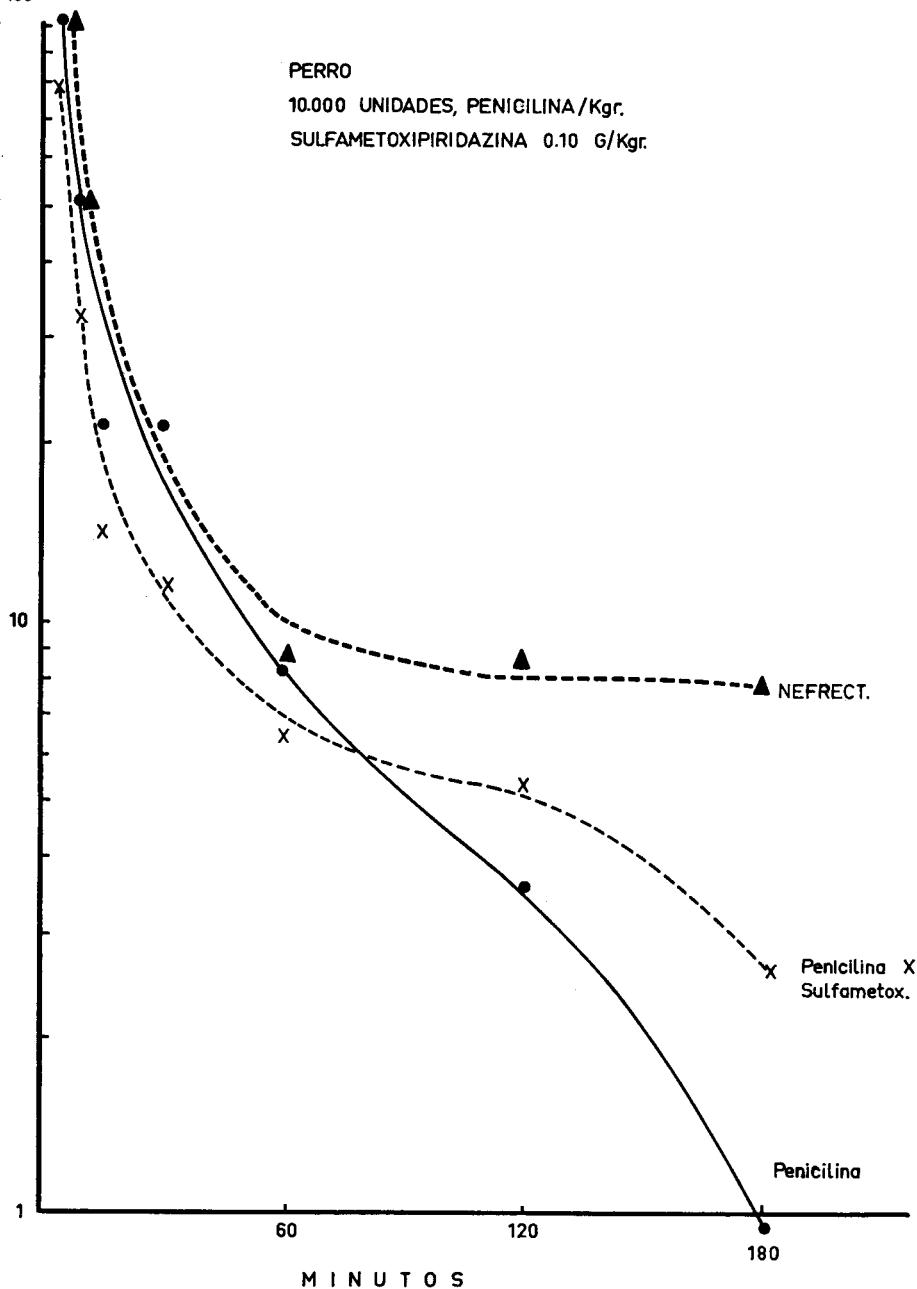
a) $X_1 =$ Penicilina; $- X =$ Penicilina más sulfá.
 $t = 2,91$ P < 0.01.

b) $X_1 =$ Penicilina y sulfá; $- X =$ Penicilina y nefrectomía.
 $t = 4,09$ P < 0.001.

c) $X_1 =$ Penicilina; $- X =$ Penicilina en perro normal.
y nefrectomía.
 $t = 5,55$ P < 0,001.

Escala
Log.
Unit./100
C. C.

PERRO
10.000 UNIDADES, PENICILINA/Kgr.
SULFAMETOXIPIRIDAZINA 0.10 G/Kgr.



RESULTADOS

Puede verse que a los 180 minutos y en promedio solamente subsistía el 15,63% de la actividad de la Penicilina en el primer grupo, con un error standard de 3.35. En el segundo grupo, o sea en el que recibió penicilina y sulfametoxipiridazina, en promedio, subsistía al cabo de los 180 minutos el 32,69% de la actividad penicilínica, con un error standard de 4.81. En los animales nefrectomizados subsistía en promedio, al cabo de los 180 minutos, el 87,5% de la actividad penicilínica con un error standard de 12.5; este grupo sólo comprende 4 animales.

El análisis estadístico de estos resultados muestra que el nivel de significación de las diferencias anotadas entre la aplicación de penicilina sola y penicilina más sulfametoxipiridazina es de $P < 0,01$; entre la penicilina más sulfametoxipiridazina y nefrectomía es de $P < 0,001$; y entre penicilina sola y nefrectomía es de $P < 0,001$.

CONCLUSIONES Y COMENTARIOS

Estos resultados dejan ver claramente que la sulfametoxipiridazina en la experiencia descrita elevó al doble el promedio de concentración de penicilina en la sangre al final de la tercera hora. También sugieren estos resultados que, aunque la sulfametoxipiridazina se excreta muy lentamente, desde el principio bloquea parcialmente el mecanismo de transporte tubular renal, lo cual, a su vez, permite pensar que la dificultad de la eliminación de la sulfametoxipiridazina no está en su capacidad de acceso a este mecanismo de transporte.

En la actualidad, están en progreso experiencias encaminadas a medir la filtración glomerular simultáneamen-

te con observaciones similares a las descritas.

SUMMARY

Triple sulfonamides can reduce the renal excretion of penicillin ^{1, 2, 3}. However, Bayne, Gylfe and Boger ⁴ disproved that effect. Nothing has been said about this effect, so far we know, in relation with the slowly excreted sulfamethoxipiridazine.

To study this the following experiences were designed:

Dogs, weighing between 7 and 11 Kg., were divided into three groups. Serum penicillin activity was measured during three hours following the intravenous application of ten thousands units per Kg. The second group, besides penicillin, received half an hour before 10 mg. per Kg. of sulfamethoxipiridazine intravenously. The third group was nephrectomized bilaterally, before penicillin.

For comparison purposes we took serum penicillin activity sixty minutes after application, as the 100% value and observed it for two hours more. The results was expressed as the residual percentage of activity.

Results: In the group treated with penicillin alone the remaining serum penicillin activity after three hours was 15,63%, standard error: 3.35.

In the second group (penicillin plus sulfamethoxipiridazine) the remaining serum penicillin activity was 32,69%, standard error: 4.81.

In the nephrectomized group the remaining activity was 87,5%, standard error: 12.5 (four animals only).

The statistical analysis shows the level of significance between first and second group is $P < 0,01$; between the

second and third group $P < 0,001$; and between first and third group $P < 0,001$.

Sulphamethoxypyridazine significantly interfered with the penicillin elimination.

At the moment experiences are in progress in order to measure simultaneously the glomerular filtration rate.

(First International Pharmacological Meeting Karolinska Institutet. Stockholm 60, Sweden).

BIBLIOGRAFIA

¹ MILLER, A. K., & VERWEY, W. F.: Effect of Probenecid on Combined Penicillin and Triple Sulfonamides Therapy of Experimental Streptococcal Infections. *Antibiotics*, 4: 169-172, Feb., 1954. (Citado en U. S. Dispensatory, ed. 1960, I:987).

² SHLAES, W. H.; VOLINI, I. F.; FELSENFELD, O., & BURBIDGE, E.: The Antibacterial Action of Combinations of Penicillin and Sulfonamides. II. Clinical Observations. *Antibiotics*, 2: 25-29, Jan. 1952.

³ BAYNE, G. M.; GYLFE, J. & BOGER, W. P.: Sulfapyrimidines: A Study of Their Effect Upon Penicillemia. *Antibiotic M*, 1: 266-269, May, 1955.

Los autores hacen público su agradecimiento a los doctores Walter Piringer y Julio Luque M., ambos del Departamento Científico del Laboratorio Cup, por la titulación de penicilina en las muestras de sangre y por sus valiosas sugerencias en el desarrollo del trabajo.